

柔肝降酶合剂治疗慢性乙型肝炎 40 例临床观察

张千娥¹, 谢洪武², 刘福水^{3*}

(1. 湖北民族学院附属民大医院, 湖北省恩施市土桥大道五峰上路 2 号, 445000; 2. 江西中医药大学附属医院; 3. 江西中医药大学针灸学院)

摘要 目的 观察柔肝降酶合剂治疗慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性。方法 将 80 例慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组和对照组各 40 例, 治疗组给予柔肝降酶合剂, 每次 30 ml, 每日 3 次。对照组给予甘草酸二铵肠溶胶囊, 每次 3 粒, 每日 3 次。两组均治疗 3 个月观察患者临床疗效, 比较两组患者治疗前后中医症状积分, 检测治疗前后两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 α -谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平, 观察不良反应。结果 治疗组临床疗效总有效率为 82.5%, 对照组为 75.0%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后食欲不振、脘闷腹胀、倦怠乏力、胁肋疼痛、腰膝酸软、五心烦热积分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 ALT、AST、GGT 水平较本组治疗前均有明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组改善程度更显著 ($P < 0.05$); 治疗组安全性指标正常例数多于对照组 ($P < 0.05$)。结论 柔肝降酶合剂治疗慢性乙型肝炎能改善患者临床症状及肝功能指标, 且安全性高。

关键词 慢性乙型肝炎; 柔肝降酶合剂; 肝功能

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染呈世界流行性, 不同地区 HBV 感染的流行强度呈差异化。而 HBV 感染可导致肝衰竭、肝硬化等不良后果, 且其发病机制至今尚未完全明确。中医在治疗慢性乙型肝炎方面具有独特的优势^[1-3], 我们根据多年的临床实践总结, 针对其病因病机特点, 采用柔肝降酶合剂治疗慢性乙型肝炎, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2013 年 7 月至 2013 年 10 月湖北民族学院附属民大医院消化内科住院及门诊的慢性乙型肝炎患者 80 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组中男 19 例, 女 21 例; 年龄 43 ~ 65 岁, 平均 (50.71 ± 10.27) 岁; 病程 6 ~ 24 个月, 平均 (18.39 ± 2.07) 个月; 病理分级^[4]: G0 级 8 例, G1 级 15 例, G2 级 12 例, G3 级 4 例, IG4 级 1 例。对照组中男 20 例, 女 20 例; 年龄 44 ~ 66 岁, 平均 (50.69 ± 10.97) 岁; 病程 7 ~ 24

个月, 平均 (18.17 ± 2.21) 个月; 病理分级: G0 级 9 例, G1 级 14 例, G2 级 13 例, G3 级 3 例, IG4 级 1 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照文献^[4-7]拟定: 既往有乙型病毒性肝炎病史或者乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性超过 6 个月, 现 HBsAg、HBV-DNA 为阳性; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 持续或反复异常, 或肝组织学检查有肝炎病变, 其中轻度患者 B 超检查见肝脾无明显异常; 中度患者 B 超检查可见肝内回声增粗, 肝脏和 (或) 脾脏轻度肿大, 肝内管道 (主要指肝静脉) 走行多清晰, 门静脉或脾静脉内径无增粗。

中医辨证标准参照《病毒性肝炎中医辨证标准 (试行)》^[8]中慢性肝炎肝肾阴虚证, 主症: ①头晕目涩; ②腰膝酸软; ③舌红少津。次症: ①五心烦热; ②失眠多梦; ③右胁隐痛, 遇劳加重; ④脉细数。具备所有主症者; 或具备主症 3 项中的任意 2 项及次症 4 项中的任意 2 项者; 或具备主症 3 项中的任意 1 项及次症 4 项中的任意 3 项者; 或具

* 通讯作者: 332993562@qq.com, (0791) 88363831

备所有次症者,即可诊断。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准;年龄 40~70 岁;ALT > 80 U/L (正常值 2 倍) 且 ≤ 200 U/L;近 1 周未使用保肝降酶药物;患者签署知情同意书。

1.4 排除标准

同时存在肝炎病毒外的其他病毒感染者;重型肝炎或药物中毒、乙醇中毒、自身免疫等因素所致肝炎;合并心、肾、肺、内分泌代谢及胃肠道严重原发病患者;6 个月内曾患严重创伤或重大手术、恶性肿瘤、精神病患者;妊娠期、哺乳期妇女或准备妊娠的妇女。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予柔肝降酶合剂,组成:五味子、黄芪、山楂、大枣,湖北民族学院附属民大医院院内制剂,院制剂号:鄂药制字 Z20120118),每次 30 ml,每日 3 次。

对照组给予甘草酸二铵肠溶胶囊(天晴甘平,江苏正大天晴药业股份有限公司生产,国药准字 H20040628,批号:090839,每粒 50g) 每次 3 粒,每日 3 次,两组均治疗 3 个月。

2.2 观察指标与方法

中医症状积分:治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则》^[8] 评定中医症状积分,包括食欲不振、脘闷腹胀、倦怠乏力、胁肋疼痛、腰膝酸软、五心烦热。以无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。

肝功能指标:两组患者均于治疗前后采用岛津 Olympus AU640 全自动生化检测仪测定 ALT、门冬

氨酸氨基转移酶 (AST)、α-谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平。

安全性指标:治疗前后检测血常规、心电图、肾功能指标。

2.3 疗效评定标准

参考文献 [4-6] 拟定。治愈:自觉症状、体征消失,肝脾肿大稳定或缩小,肝功能检查正常;显效:自觉症状、体征明显改善,肝脾肿大稳定或缩小,肝功能检查下降 75% 以上;有效:自觉症状、体征改善,肝脾肿大稳定,肝功能检查下降 50% 以上;无效:未达到上述标准者。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间疗效比较采用 *Radit* 检验,组间症状、体征、肝功能及安全性指标比较采用 *t* 检验,计量资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,治疗组总有效率为 82.5%,对照组为 75.0%,治疗组总有效率优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组慢性乙型肝炎患者临床疗效比较

组别	例数	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
治疗组	40	23	10	7	82.5
对照组	40	15	15	10	75.0

3.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 2 示,两组患者治疗后食欲不振、脘闷腹胀、倦怠乏力、胁肋疼痛、腰膝酸软、五心烦热症状积分、总积分均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.05$),但治疗组改善程度更明显 ($P < 0.05$)。

表 2 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	食欲不振	脘闷腹胀	倦怠乏力	胁肋疼痛	腰膝酸软	五心烦热	总积分
治疗组	治疗前	40	2.01 ± 1.34	2.14 ± 1.21	2.78 ± 1.09	1.97 ± 1.78	1.59 ± 1.28	2.45 ± 1.27	2.32 ± 1.62
	治疗后	40	1.23 ± 0.94 ^{*△}	1.37 ± 0.76 ^{*△}	1.39 ± 0.84 ^{*△}	1.46 ± 0.48 ^{*△}	1.07 ± 0.26 ^{*△}	1.47 ± 0.92 ^{*△}	1.42 ± 0.82 ^{*△}
对照组	治疗前	40	2.04 ± 1.32	2.12 ± 1.25	2.76 ± 1.04	1.93 ± 1.82	1.57 ± 1.26	2.43 ± 1.29	2.31 ± 1.60
	治疗后	40	1.59 ± 1.05 [*]	1.78 ± 0.97 [*]	1.89 ± 0.67 [*]	1.73 ± 1.01 [*]	1.56 ± 0.84 [*]	1.89 ± 1.07 [*]	1.86 ± 0.97 [*]

注:与本组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后 ALT、AST、GGT 水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT	AST	GGT
治疗组	治疗前	40	146.23 ± 21.47	125.79 ± 13.78	51.28 ± 11.98
	治疗后	40	56.12 ± 20.14 ^{*△}	49.56 ± 12.73 ^{*△}	22.45 ± 10.78 ^{*△}
对照组	治疗前	40	146.38 ± 22.34	125.83 ± 13.92	51.31 ± 12.18
	治疗后	40	66.12 ± 20.74 [*]	59.56 ± 11.13 [*]	32.45 ± 10.34 [*]

注:与本组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后 ALT、AST、GGT 水平比较

表 3 示, 两组患者治疗后 ALT、AST、GGT 水平较本组治疗前均有明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组改善程度更明显 ($P < 0.05$)。

3.4 安全性指标

治疗后治疗组血常规正常的患者 38 例, 心电图正常者 37 例, 肾功能正常者 38 例; 对照组血常规正常的患者为 35 例, 心电图正常者 35 例, 肾功能正常者 36 例。治疗组安全性指标正常例数优于对照组 ($P < 0.05$)。

4 讨论

慢性乙型肝炎是由机体免疫机能低下、HBV 感染进入肝脏, 在肝细胞内整合复制转录, 引起免疫调节或应答功能紊乱而导致肝脏损害, 出现免疫血清学的变化和一系列症状和体征^[1]。中医认为 HBV 是一种疫毒之邪, 其病机多由湿热之邪缠绵日久, 正气损伤, 气血郁结, 导致气血失调, 肝脾肾亏虚, 终成虚实夹杂的病理表现^[2]。柔肝降酶合剂正是基于护肝健脾、补肾化痰为基本治法而立方遣药。方中五味子味酸、甘, 酸甘化阴, 能滋肝肾之阴, 使得肝肾即济, 肝有所养, 为君药。山楂健脾消食、通行气血, 以达疏肝解瘀之效; 大枣补气益气, 健脾养血; 黄芪补气利湿。脾胃为气血生化之源, 脾胃运化则后天充养, 肝肾精血得生, 气血互化, 气行血行, 故三药共为臣药, 共奏补益脾肾、活血祛瘀利湿之力。全方具有健脾护肝、清浊降酶、益肾化痰之功。前期研究证实本方药物具有保肝降酶的功效^[3]。齐彦等^[4]发现五味子能明显降低四氯化碳 (CCl_4) 引起的转氨酶增高, 明显减轻肝细胞的损伤; 五味子粗多糖能促进正常小鼠的胆汁分泌和部分肝切除后肝的再生, 具备抗脂质过氧化及促进肝细胞再生和利胆的作用^[4]。黄芪的水提取液能明显升高肝炎患者的血清总补体水平, 提高细胞免疫力; 黄芪多糖还有减少血浆脂质过氧化物的含量, 从而减少因氧自由基等引起的细胞坏死^[5]。研究发现^[6]山楂里的有效成分对降低 ALT 作用良好, 对急性肝炎引起的黄疸、肝大等症状均有明显的治疗作用, 其成分黄酮类化合物金丝桃苷具有一定的改善肝功能的疗效^[7]。大枣多糖对小鼠 CCl_4 诱发肝损伤防护作用的实验研究中发现大枣多糖对肝损伤有一定的保护作用, 并且证实与抗氧化、增强细胞免疫、稳定细胞膜结构、纠正紊乱的肝脏代谢等相关^[8]。

本研究结果表明, 肝降酶合剂能改善慢性乙型肝炎患者的临床症状及相关的肝功能指标。本研究样本量较小, 疗程较短, 仅对临床常见症状、体征及指标进行观察等, 今后的课题组的研究工作将进一步扩大样本含量, 延长观察时间及后期随访。

参考文献

- [1] 黄贤樟. 中医药治疗乙型肝炎的优势、不足与展望 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15(2): 120-121.
- [2] 刘建平, McIntosh H, 林辉. 中草药治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的系统评价 [J]. 中国循证医学, 2001, 1(1): 16-24.
- [3] 陈紫榕. 病毒性肝炎 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 12-20.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版) [J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(1): 3.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [6] 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [7] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging [J]. Hepatology, 1994, 19(6): 1513-1520.
- [8] 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准 (试行) [J]. 中医杂志, 1992, 33(5): 39-40.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 148.
- [10] 刘平. 现代中医肝脏病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 65-88.
- [11] 李勇. 病毒性肝炎的中医思维理念与思考 [J]. 世界中医药, 2008, 3(1): 8-9.
- [12] 陈普艳, 姜锦林, 杨强. 柔肝降酶合剂对大鼠四氯化碳诱导肝损害的防治作用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 811-816.
- [13] 齐彦, 郭丽新, 周迎春, 等. 五味子对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的作用研究 [J]. 中医药学报, 2009, 37(4): 26-27.
- [14] 史琳, 王志成, 冯叙桥, 等. 五味子化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 208-211.
- [15] 吴发宝, 陈希元. 黄芪药理作用研究综述 [J]. 中药材, 2004, 27(3): 232-234.
- [16] 贾照志. 山楂的主要作用及临床应用 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(16): 214-215.
- [17] 黄凯, 杨新波, 黄正明. 金丝桃苷药理作用研究进展 [J]. 药学进展, 2009, 28(8): 1046-1048.

〔8〕 顾有方,李卫民,李升和,等. 大枣多糖对小鼠四氯化碳诱发肝损伤防护作用的实验研究〔J〕. 中国中医药

科技,2006,13(2):105-107.

Clinical Observation on Liver-Nourishing Enzyme-Declining Mixture for 40 Cases of Chronic Hepatitis B

ZHANG Qian'e¹, XIE Hongwu², LIU Fushui³

(1. The Affiliated Minda Hospital of Hubei University for Nationalities, Hubei Province 445000; 2. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine; 3. Acupuncture and Moxibustion Department of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of Liver-Nourishing Enzyme-Declining Mixture (LEM) on chronic hepatitis B. **Methods** Totally 80 cases of chronic hepatitis B were randomized into the treatment group and control group, with 40 in each. The treatment group was given LEM, 30 ml/time and 3 times daily. The control group was given Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-Coated Capsules, 3 capsules/time and 3 times daily. The treatment course in both groups lasted for 3 months. The efficacy was observed, the TCM symptom score was compared and the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and α -glutamyl transpeptidase (GGT) were detected. The adverse reactions were observed. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group were 82.5% and 75.0% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of poor appetite, epigastric distension and depression, lassitude, rib-side pain, soreness and weakness of waist and knees, and dysphoria in chestpalms-soles were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST and GGT in both groups were significantly improved after treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). The number of cases with normal safety index in the treatment group was larger than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion LEM is effective and safe for chronic hepatitis B.

Keywords Liver-Nourishing Enzyme-Declining Mixture; protect the liver and lower transaminase; clinical effect; safety

(收稿日期: 2014-04-08; 修回日期: 2014-06-28)

编辑: 侯建春

朝阳胶囊、固肾安胎丸“安汀医药杯”征文通知

为促进中医药在肝炎领域的研究与应用,交流朝阳胶囊(丸)在治疗慢性肝炎的最新理念,促进临床合理、科学、有效、安全的用药;交流固肾安胎丸在妇产科的临床合理用药与临床研究新进展,针对该品种的临床应用进行评估。北京安汀医药公司与《中医杂志》联合举办“安汀杯”有奖征文活动。

1. 征文内容: 朝阳胶囊(丸): (1) 朝阳胶囊(丸)对于脾肝同治的理论和实践探索; (2) 朝阳胶囊(丸)对于肝纤维化、肝硬化各期的治疗研究; (3) 朝阳胶囊(丸)对于药物性肝炎(抗结核、抗精神病、化疗药物等)的保肝作用; (4) 朝阳胶囊(丸)对于酒精性肝炎的保肝作用; (5) 朝阳胶囊(丸)联合西药(抗病毒药、降转氨酶药等)治疗各种原因导致的慢性肝炎; (6) 朝阳胶囊(丸)与同类中成药的临床疗效比较; (7) 典型病例和病案讨论。固肾安胎丸: (1) 固肾安胎丸改善卵巢储备功能的临床应用; (2) 固肾安胎丸改善妇科内分泌功能的临床应用; (3) 固肾安胎丸改善子宫内膜厚度的临床研究; (4) 固肾安胎丸提高试管婴儿成功率的临床研究; (5) 典型病例和病案讨论。

2. 征文对象: 临床使用过朝阳胶囊(丸)或固肾安胎丸的医生和药师、从事相关药物研究以及临床诊疗工作的临床专家、其他专业人士。

3. 投稿邮箱: 将电子版发至 2432656243@qq.com, 邮件主题请注明“安汀杯+药品名称”字样。

4. 征文时间: 2014 年 7 月 1 日-2015 年 6 月 30 日。

5. 征文评审: 主办单位将组织著名专家对来稿进行评选,将推荐部分优秀论文在核心期刊及省级专业期刊发表并给予相关奖励。

6. 征文奖项: (1) 特别感谢奖: 4 名, 古徽州之旅; (2) 一等奖: 6 名, 国家级会议费赞助; (3) 二等奖: 20 名, 价值 1980 元的礼品; (4) 潜力奖: 40 名, 纯阳山胎菊礼盒; (5) 参与奖: 若干名, 精美纪念品。征文咨询电话: 010-64913427。